

PERANAN ASETOSAL SEBAGAI ANTI-TROMBOTIK TERHADAP METABOLISME TROMBOKSAN A₂ (TXA₂) DAN PROSTASIKLIN PGI₂)

Pudji Astuti

Bagian Biomedik

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Abstract

Low dose aspirin can be used to reduce transient ischemic attack and unstable t angina. Besides, it may also be used as thrombosis prophylaxis in artery coronary (heart artery). Working mechanism of acetosal is inhibit cyclo-oxygenase enzyme leading to the inhibition of thromboxane A₂ and prostacyclin formation, whereas they have contrary function. Thromboxane A₂ stimulate formation of platelet aggregation while prostacyclin inhibit platelet aggregation. How acetosal plays the role on thromboxane A₂ and prostacyclin metabolism, affecting the prolonged bleeding time.

Key words: asetosal, tromboksan A₂, prostasiklin, waktu perdarahan

Korespondensi (Correspondence) : Pudji Astuti, Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember Jl. Kalimantan 37 Jember 68121, Indonesia, Telp.(0331)333536

PENDAHULUAN

Obat-obat anti-inflamasi, analgesik dan anti-piretik merupakan sekelompok senyawa obat yang heterogen, yang pada umumnya secara kimiawi tidak berhubungan (walaupun sebagian besar adalah asam organik), mempunyai banyak persamaan dalam efek farmakologik, baik dalam efek terapi maupun efek samping. Prototip obat golongan ini adalah asetosal (asam salisilat), oleh karena itu obat golongan ini sering pula disebut mirip asetosal (*aspirin-like drug*), atau sering pula disebut obat-obat anti-inflamasi non steroidal atau NSAID.¹

Asetosal merupakan obat pilihan untuk menghilangkan berbagai macam rasa nyeri dari ringan ringan sampai sedang. Asetosal tidak efektif untuk pengobatan rasa nyeri viscera, misalnya *myocardial infarction*, *renal colic*, *acute abdomen* yang memerlukan obat analgesik narkotik.² Asetosal juga merupakan obat yang baik untuk pengobatan penyakit radang sendi, tetapi 50% dari penderita tidak dapat menerima efek sampingnya (*nausea*, *vomiting*, *epigastric pain*, *tinnitus*) yang disebabkan oleh dosis tinggi larutan asetosal yang diperlukan untuk mencapai efek anti-inflamasi. Walaupun demikian reaksi anti-inflamasi NSAID pada sebagian besar penderita rheumatoid arthritis meringankan rasa sakit, kekakuan dan bengkak.²

Penggunaan asetosal juga dapat menurunkan serangan *transient ischemic* dan angina yang tidak stabil, selain itu asetosal dapat digunakan sebagai bahan profilaksis pembekuan darah (trombosis) di arteri koronaria. Hasil dari beberapa studi klinik pada penderita yang beresiko atau penderita yang sedang dalam penyembuhan *infarction myocardial* yang

menggunakan asetosal menunjukkan penurunan trombosis arteri koronaria.³

Mekanisme efek NSAID adalah dengan menghambat enzim siklooksigenase melalui beberapa mekanisme. Asetosal berikatan secara kovalen dengan sisa serin dari enzim siklooksigenase secara irreversibel, yang selanjutnya berakibat terjadinya hambatan pada sintesis prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan A₂.²

Penghambatan pada sintesis prostaglandin dan prostasiklin akan menimbulkan efek anti-inflamasi, analgesik dan anti-piretik, sedangkan penghambatan pada prostasiklin dan tromboksan A₂ akan menghambat terjadinya agregasi trombosit sehingga terjadi perpanjangan waktu perdarahan.⁴ Padahal peranan prostasiklin pada perdarahan adalah menghambat agregasi trombosit dan peranan tromboksan A₂ adalah menyebabkan terjadinya agregasi trombosit.

RUMUSAN PERMASALAHAN

Dari uraian di atas didapat rumusan permasalahan sebagai berikut: bagaimana peranan asetosal sebagai anti-trombosit terhadap metabolisme tromboksan A₂ (TXA₂) dan prostasiklin (PGI₂).

TELAAH PUSTAKA

METABOLISME ASAM ARAKHIDONAT

Membran sel terdiri atas lapisan bimolekuler fosfolipid, asam arakhidonat yang terdapat dalam bentuk ester di dalam fosfolipid dapat dilepaskan oleh enzim fosfolipase A₂. Setelah terbentuk asam arakhidonat, kemudian dimetabolisme melalui dua sistem enzim yaitu lipoksigenase dan siklooksigenase.

Lipoksigenase merupakan enzim yang mengkatalisis asam arakhidonat

menjadi hidropersida hanya ditemukan dalam paru-paru, trombosit dan leukosit. HPETE, HETE dan leukotrin yang terbentuk mempunyai efek kemotaktik terhadap sel-sel polimorfonuklear dan mungkin berperan dalam reaksi peradangan.

Enzim siklooksigenase yang berikatan dengan retikulum endoplasma mempunyai dua aktivitas yang berbeda, yaitu aktivitas sintetase endoperoxide yang mengoksidase dan mengsiklasi asam (*unesterified precursor fatty acid*) menjadi endoperoxide siklik PGG₂, dan aktivitas peroxidase yang mengubah PGG₂ menjadi PGH₂. PGG₂ dan PGH₂ secara kimia tidak stabil, tetapi keduanya dapat dimetabolisme lebih lanjut menjadi prostaglandin yang stabil (PGE₂, PGF₂, PGD₂), tromboksan A₂, prostasiklin (PGI₂) dan radikal oksigen yang beracun.^{1,5}

Enzim siklooksigenase sebenarnya terdapat pada setiap jenis sel dalam tubuh, tetapi pada tahap metabolisme asam arakhidonat selanjutnya berbeda pada sel yang berbeda. Di dalam trombosit, PGH₂ mengalami sintetase tromboksan (*thromboxane synthase*) menjadi tromboksan A₂; di dalam endotelium pembuluh darah PGH₂ mengalami sintetase prostasiklin (*prostacyclin synthase*) menjadi prostasiklin (PGI₂).^{1,2,4}

PERANAN TXA₂ DAN PGI₂ PADA PERDARAHAN

Di dalam trombosit, sebagian besar hasil (produk) siklooksigenase adalah tromboksan A₂. Tromboksan A₂ di dalam trombosit menghambat enzim adenilate siklase yang menyebabkan tidak terjadinya perubahan ATP menjadi cAMP, sehingga kadar cAMP rendah. cAMP berfungsi untuk

mengontrol konsentrasi ion kalsium bebas dalam trombosit yang penting pada proses yang menyebabkan adhesi dan agregasi. Kadar cAMP yang rendah akan menyebabkan konsentrasi ion kalsium bebas menjadi tinggi dan mengakibatkan terjadinya adhesi dan agregasi trombosit.^{4,6}

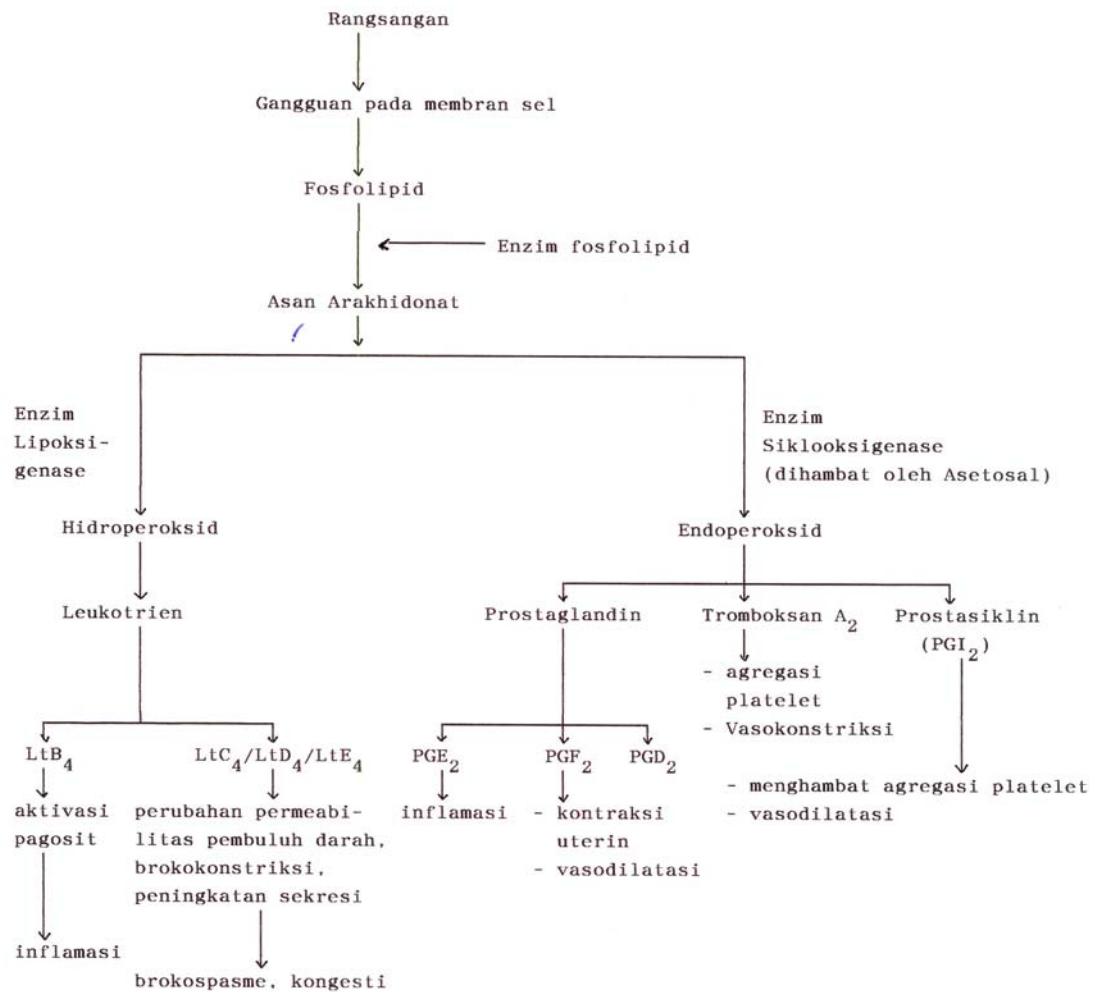
Pada sel endotelial pembuluh darah, sebagian produk enzim siklooksigenase adalah prostasiklin (PGI₂). Prostasiklin ini menghambat agregasi trombosit dengan menstimulasi enzim adenilate siklase sehingga meningkatkan cAMP dalam trombosit. Kadar tinggi cAMP mengakibatkan konsentrasi ion kalsium bebas menjadi berkurang/rendah, yang selanjutnya menghambat terjadinya adhesi dan agregasi, sehingga mengakibatkan perpanjangan waktu perdarahan.⁷

Keseimbangan antara tromboksan A₂ dengan prostasiklin merupakan hal yang penting dalam sistem hemostasis.

MEKANISME KERJA ASETOSAL

Mekanisme efek NSAID adalah dengan menghambat enzim siklooksigenase melalui beberapa mekanisme. Asetosal berikatan secara kovalen dengan sisa serine dari enzim siklooksigenase secara irreversibel, yang selanjutnya berakibat terjadinya hambatan pada sintesis prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan A₂.²

Penghambatan pada sintesis prostaglandin dan prostasiklin akan menimbulkan efek anti-inflamasi, analgesik dan anti-piretik, sedangkan penghambatan pada prostasiklin dan tromboksan A₂ akan menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terjadinya perpanjangan waktu perdarahan.⁴



Gambar 2.1. Metabolisme Asam Arakhidonat (Rang, 1991 dan Goodman & Gilman, 1996)

DISKUSI

Asetosal merupakan bahan anti-trombotik yang digunakan secara luas untuk pencegahan penyakit atherothrombotic. Efek anti - trombotik asetosal disebabkan oleh hambatan asetosal pada enzim siklo-oksigenase trombosit sehingga menghambat sintesis tromboksan A₂ di trombosit. Padahal asetosal juga menghambat enzim siklooksigenase di sel endotelial pembuluh darah sehingga menghambat sintesis prostasiklin, dimana prostasiklin mempunyai efek yang berlawanan dengan tromboksan A₂ terhadap agregasi trombosit.⁸ Hal tersebut diatas dapat dijelaskan seperti uraian di bawah ini.

Penggunaan asetosal dosis rendah dapat menghambat sintesis TXA₂ di trombosit tanpa mempengaruhi sintesis PGI₂

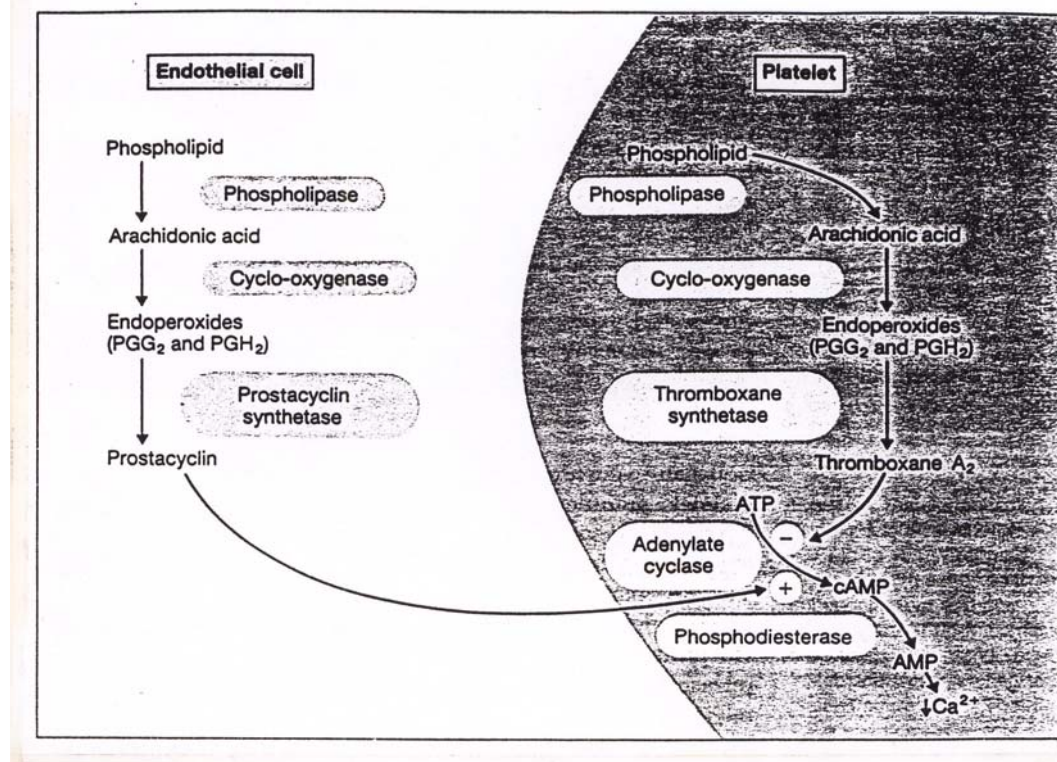
di endotelium pembuluh darah. Hal ini disebabkan oleh perbedaan sensitivitas antara enzim siklooksigenase di trombosit dengan di endotelial, kemampuan sel endotel pembuluh darah untuk mensintesis enzim baru, dan asetilasi presistemik enzim siklooksigenase trombosit karena penggunaan asetosal dosis rendah.⁹

Enzim siklooksigenase pada endotelial pembuluh darah kurang peka terhadap asetosal dosis rendah daripada enzim siklooksigenase pada trombosit⁶, yang berarti bahwa pengaruh asetosal pada penghambatan tromboksan A₂ lebih banyak dan lebih lama daripada prostasiklin yang dihasilkan di sel endotelial pembuluh darah.¹⁰

Pada percobaan klinik menunjukkan bahwa asetosal dosis rendah (kurang dari 100 mg/hari) sangat

mengurangi pembentukan tromboksan B2 (TXB2) (metabolit TXA2) dan hanya berpengaruh sedikit pada pembentukan 6-keto-PGF1 α (metabolit PGI2). Kallman, 1987, membuktikan bahwa pemberian asetosal dosis 30 mg/hari selama 3 minggu menurunkan pembentukan TXB2 sebesar 94% tanpa menurunkan ekskresi 6-keto-PGF1 α dalam urine secara bermakna, dan menyebabkan perpanjangan waktu perdarahan. Menurut Tohgi, 1992, pemberian asetosal dosis 40 mg/hari secara signifikan dapat menghambat kemampuan maksimum pembentukan TXA2 sehingga menghambat terjadinya agregasi tanpa menghambat pembentukan PGI2.

Asetosal dapat menginaktivasi enzim siklooksigenase di trombosit dengan cara mengasetilasinya. Trombosit tidak dapat mensintesis enzim baru karena tidak mempunyai ribosom, maka hambatan yang disebabkan oleh asetosal bersifat ireversibel/permanen, yaitu trombosit tidak dapat mensintesis enzim baru sampai akhir hidup trombosit (7 sampai 10 hari).^{1,2} Sebaliknya sel endotelial pembuluh darah mempunyai ribosom, sehingga selalu dapat mensintesis enzim baru. Akibatnya pada pemberian asetosal dosis rendah baik tromboksan A2 maupun prostasiklin akan menghambat adhesi dan agregasi sehingga memperpanjang waktu perdarahan.



Gambar 3.1. Sintesis Tromboksan A2 dan Prostasiklin (Hoffbrand, 1993)

PENUTUP

Berdasarkan uraian di atas dapat disimpulkan bahwa, penggunaan asetosal dosis rendah dapat menyebabkan hambatan pada sintesis tromboksan A2 di trombosit tanpa berpengaruh pada sintesis prostasiklin di sel endotelial pembuluh darah, sehingga menghambat terjadinya agregasi trombosit yang mengakibatkan perpanjangan waktu perdarahan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Goodman and Gilman's, 1996, Pharmacology Basic of Therapeutics: Anticoagulant, Thrombolytic, and

Antiplatelet Drug, ninth edition, New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Caracas, Lisbon, Madrid, Sydney, Tokyo, Toronto: Mc. Graw-Hill Companies. Inc. p. 601-603, 617-620, 1353.

2. Neal MJ. 1992. Medical Pharmacology at Glance: Drug Used to Affect Blood Coagulation; Non Steroidal anti-inflammatory Drug (NSAIDs). Second edition. London: Blackwell Science. P. 44-45, 66-67.
3. Katzung BG, 1995, Basic & Clinical Pharmacology: Drugs Used in Disorder

- of Coagulation, sixth edition, Sidney, Toronto, New Jersey: Prentice-Hall International Inc. p. 507, 516, 537-542.
4. Rang HP, Dale MM. 1991. Pharmacology: Drug Used to Suppress Inflammatory and Immune Reaction. Second edition. Edinburg. London. Melbourne. New York. Tokyo and Madrid: Churchill Livingstone Inc. p 262 – 264, 390 – 391.
 5. Melmon & Morrelli's et al. 1992. Clinical Pharmacology : Basic Principles in Therapeutics, New York, San Francisco, Aukland, Sydney, Tokyo, Toronto: Mc Graw-hill. Inc. p. 548 – 549, 488 – 491.
 6. Hoffbrand AV, Pettit JE, 1993, Essential Haematology: Platelet and Blood Coagulation, third edition, Oxford, London, Edinburg, Cambridge, Australia: Blackwell Science, p. 302 – 304.
 7. Vane JR, Botting RM. 1992. Aspirin and Other Salicylates: Aspirin, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects on Platelet and Vascular Function; The Anti-Thrombotic and Fibrinolytic Actions of Aspirin, first edition. London. New York. Tokyo. Melbourne. Madras: Chapman & Hall Medical. p. 256- 258
 8. Tohgi H. et al. 1992. Effects of Low-to-High Doses of Aspirin on Platelet Aggregability and Metabolites of Thromboxane A₂ and Prostacyclin. Stroke. Vol.23 no 10. p. 1400 – 1403.
 9. Kallmann R et al., 1987, Effects of Low Doses Aspirin, 10 mg and 30 mg Daily, on Bleeding Time, Thromboxane Production and 6-keto-PGF_{1α} Excretion in Healthy Subjects, J. Thrombosis Research, vol.45 no 4, p. 355 – 361.
 10. Cawson RA, Spector RG, Skelly AM, 1995, Basic Pharmacology and Clinical Drug Use in Dentistry; The Blood, sixth edition, edinburgh, Hongkong, London, Madrid, Melbourne, New York and Tokyo: Churchill Livingstone, p. 51 – 52, 77, 97.